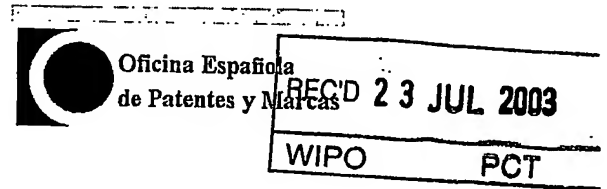


PCT/EP 03/03378  
Rec'd PCT/PTC 28 SEP 2004



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIA



EPO - Munich  
15

02. Juli 2003

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200200752, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 1 de Abril de 2002.

Madrid, 26 de marzo de 2003

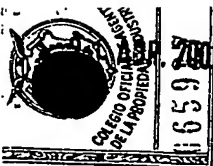
El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

M. MADRUGA

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



TERIO  
ENCIA  
NOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 0752

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE  
☐ SOLICITUD DIVISIONAL  
☐ CAMBIO DE MODALIDAD  
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA  
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD .....  
N.º SOLICITUD .....  
FECHA SOLICITUD ...../...../.....

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

02 ABR -1 11:24

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

[218]

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES  
Dpto. SECRETARÍA GENERAL  
REPROGRAFÍA

Española

ES

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

Panamá, 1 Madrid 28071

DOMICILIO ..... Ronda del General Mitre, 151

LOCALIDAD ..... Barcelona

PROVINCIA .....

PAÍS RESIDENCIA ..... España

NACIONALIDAD ..... Española

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

[08012]

CÓDIGO PAÍS

[E S]

CÓDIGO PAÍS

[E S]

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

1) VIDAL JUAN

2) ESTEVE TRIAS

Bernat

Cristina

Española

"

ES

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

☒ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-(PIRROLOPIRIMIDIN-6-IL)BENCENOSULFONAMIDA"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ-232(1) Colegiado nº 149

Miguel Angel, nº 21, 28010 Madrid, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- ☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 45  
☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 8  
☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS: .....  
☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS: .....  
☐ RESUMEN  
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD  
☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD  
☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN  
☐ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD  
☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA  
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS  
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN  
☐ OTROS: .....

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Alberto de Elzaburu  
Marque

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.



# PATENTE

## RESUMEN Y GRÁFICO

02 ABR -1

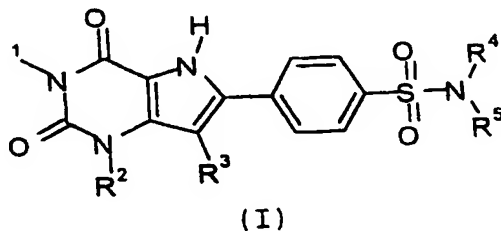
NÚMERO SOLICITUD 2

FECHA DE PRESENTACIÓN

11:24 de Abril de 2002

### RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Esta invención se refiere a nuevos antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2b}$  de la adenosina potentes y selectivos que tienen la fórmula general (I)



a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los comprenden; y a su utilización en terapia.

### GRÁFICO



# PATENTE

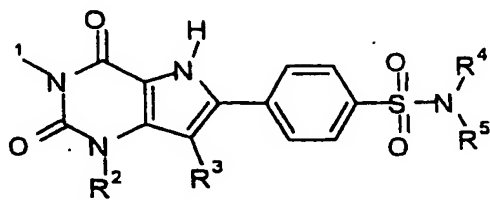
## RESUMEN Y GRÁFICO

02 ABR -1

NÚMERO DE SOLICITUD	2
FECHA DE PRESENTACIÓN	11:24 de Abril de 2002

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Esta invención se refiere a nuevos antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina potentes y selectivos que tienen la fórmula general (I)



(I)

a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los comprenden; y a su utilización en terapia.

GRÁFICO



# SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(12)

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 0752

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

1 de Abril de 2002

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISIONARIA

(71) SOLICITANTE (S) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151,  
08022 Barcelona, España

NACIONALIDAD española

(72) INVENTOR (ES) BERNAT VIDAL JUAN y CRISTINA ESTEVE TRIAS

(51) Int. Cl.

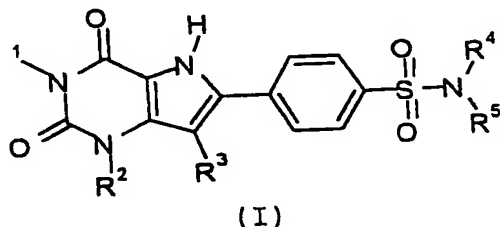
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-(PIRROLOPIRIMIDIN-6-IL)  
BENCENOSULFONAMIDA"

(57) RESUMEN

Esta invención se refiere a nuevos antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina potentes y selectivos que tienen la fórmula general (I)



a procedimientos para su preparacion; a composiciones farmacéuticas que los comprenden; y a su utilización en terapia.

## NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-(PIRROLOPIRIMIDIN-6-IL)BENCENOSULFONAMIDA

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de la adenosina. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y alteraciones que se sabe que son susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de la adenosina, tales como la enfermedad de Parkinson, asma, enfermedades alérgicas, inflamación, aterosclerosis, hipertensión, alteraciones del tracto gastrointestinal, alteraciones de la proliferación celular y enfermedades autoinmunes.

La adenosina regula diversas funciones fisiológicas mediante receptores específicos de la membrana celular, que son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G. Han sido identificados y clasificados cuatro receptores distintos de la adenosina denominados A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>.

Los receptores A<sub>2A</sub> de la adenosina se encuentran principalmente en el cerebro (cuerpo estriado, accumbens del núcleo y bulbo olfativo), plaquetas, leucocitos, bazo y timo (véase Fredholm, *Pharmacol. Rev.* 2001, 53 (4), 527-552). Los receptores A<sub>2A</sub> de la adenosina modulan la liberación de GABA en el cuerpo estriado. Así, los antagonistas del receptor A<sub>2A</sub> son una alternativa útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Mally, J. y Stone, T.W., *CNS Drugs*, 1998, 10, 311-320) y para otras enfermedades neurodegenerativas. La farmacología de los receptores A<sub>2A</sub> de la adenosina ha sido revisada por Ongini et al. en *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17(10), 364-372.

El subtipo del receptor A<sub>2B</sub> de la adenosina (véase Feoktistov, I., Biaggioni, I. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) ha sido identificado en diversos tejidos humanos y de muridos y está implicado en la regulación del tono vascular, el crecimiento del músculo liso, la angiogénesis, la producción de glucosa hepática, el movimiento intestinal, la secreción intestinal y la degranulación de mastocitos.

Debido a los efectos fisiológicos mediados por la activación de los receptores de la adenosina, se han descrito recientemente diversos antagonistas del receptor A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesiones por reperfusión, isquemia miocárdica, retinopatía, inflamación, alteraciones del tracto gastrointestinal, enfermeda-

## NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-(PIRROLOPIRIMIDIN-6-IL)BENCENOSULFONAMIDA

5 La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  de la adenosina. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y alteraciones que se sabe que son susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina, tales como la enfermedad de Parkinson, asma, enfermedades alérgicas, inflamación, aterosclerosis, hipertensión, alteraciones del tracto gastrointestinal, alteraciones de la proliferación celular y enfermedades autoinmunes.

10 La adenosina regula diversas funciones fisiológicas mediante receptores específicos de la membrana celular, que son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G. Han sido identificados y clasificados cuatro receptores distintos de la adenosina denominados  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ .

Los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina se encuentran principalmente en el cerebro (cuerpo estriado, accumbens del núcleo y bulbo olfativo), plaquetas, leucocitos, bazo y timo (véase Fredholm et al. *Pharmacol Rev.* 2001, 53 (4), 527-552). Los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina modulan la liberación de GABA en el cuerpo estriado. Así, los antagonistas del receptor  $A_{2A}$  son una alternativa útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Mally, J. y Stone, T.W., *CNS Drugs*, 1998, 10, 311-320) y para otras enfermedades neurodegenerativas. La farmacología de los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina ha sido revisada por Ongini et al. en *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17(10), 364-372.

25 El subtipo del receptor  $A_{2B}$  de la adenosina (véase Feoktistov, I., Biaggioni, I. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) ha sido identificado en diversos tejidos humanos y de muridos y está implicado en la regulación del tono vascular, el crecimiento del músculo liso, la angiogénesis, la producción de glucosa hepática, el movimiento intestinal, la secreción intestinal y la degranulación de mastocitos.

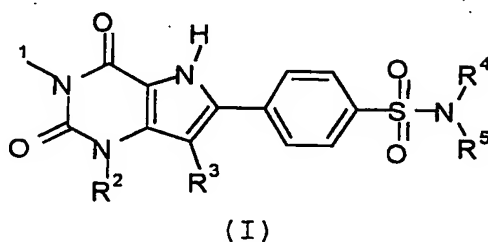
Debido a los efectos fisiológicos mediados por la activación de los receptores de la adenosina, se han descrito recientemente diversos antagonistas del receptor  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesiones por reperfusión, isquemia miocárdica, retinopatía, inflamación, alteraciones del tracto gastrointestinal, enfermeda-

des de proliferación celular y/o diabetes mellitus. Véase por ejemplo los documentos WO 01/16134, WO 01/02400, WO 01/80893 o WO 00/73307.

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida son nuevos antagonistas potentes y selectivos de los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de la adenosina y por consiguiente pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un método para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados o enfermedades patológicos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de la adenosina; y métodos de tratamiento de los estados o enfermedades patológicos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de la adenosina que comprenden la administración de los compuestos del invento a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 6-(4-aminosulfonilfenil)-1,5-dihidropirrolo[3,2-d]pirimidina de fórmula (I)



en la que

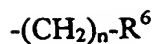
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente:

un átomo de hidrógeno;

una cadena hidrocarbonada seleccionada de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituida con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, oxo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforilo o dialcoxifosforilo;



o un grupo de fórmula



5 en la que n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente con un puente y/o condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10

estando los grupos cíclicos en el resto  $R^6$  opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $R^7$  seleccionados de los grupos halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alquilenodioxo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloxi y dialcóxifosforiloxi;

15

estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de estos sustituyentes  $R^7$  opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $R^8$  seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilenodioxo, alquiltio, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloxi, dialcóxifosforiloxi, hidroxialcoxi, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxycarbonilo;

20

25  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo nitro, alcóxicarbonilo o alquilo; estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

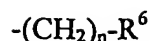
30

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes, representando cada uno independientemente:

hidrógeno;

35 un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en la que n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$ , en los que  $R^7$  es como se ha definido antes y está opcionalmente

o un grupo de fórmula



- 5 en la que n es un número entero de 0 a 4 y  $\text{R}^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente con un puente y/o condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 10 estando los grupos cíclicos en el resto  $\text{R}^6$  opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $\text{R}^7$  seleccionados de los grupos halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alquilenodioxilo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloilo y dialcoxifosforiloilo;
- 15 estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de estos sustituyentes  $\text{R}^7$  opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $\text{R}^8$  seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilenodioxilo, alquiltio, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloilo, dialcoxifosforiloilo, hidroxialcoxi, fenilo, alcoxycarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxycarbonilo;
- 25  $\text{R}^3$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo nitro, alcoxycarbonilo o alquilo; estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, acilamino, carbamoilo o alquilcarbamoilo;
- 30  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son iguales o diferentes, representando cada uno independientemente:
- hidrógeno;
- 35 un grupo de fórmula  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$ , en la que n es un número entero de 0 a 4 y  $\text{R}^6$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes  $\text{R}^7$ , en los que  $\text{R}^7$  es como se ha definido antes y está opcionalmente

sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^8$ , en los que  $R^8$  es como se ha definido antes;

5 o una cadena hidrocarbonada seleccionada de alquilo, alqueno o alquino, que está  
opcionalmente sustituida con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de grupos  $-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-O-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-S-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-NH-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo en los sustituyentes alcoxi, alquiltio, monoalquilamino y dialquilamino  
10 opcionales sustituidas con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes adicionales seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; y en el que cada n es independientemente un número entero de 0 a 4 y cada  $R^6$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$ , en los que  $R^7$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  
15  $R^8$ , en los que  $R^8$  es como se ha definido antes;

o, alternativamente,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente en un puente y/o condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene  
20 de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; estando los grupos cíclicos opcionales sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $R^7$ ; estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de los sustituyentes  $R^7$  opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $R^8$ ; y estando las cadenas alquílicas de los sustituyentes  $R^8$  opcionalmente sustituidas por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  
25 adicionales seleccionados de grupos  $-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los sustituyentes  $R^6$  está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyentes  $R^7$  está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^8$ ; y en donde cada n,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es como se ha definido antes;

35 o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en la presente memoria, una cadena hidrocarbonada es una secuencia lineal o ramificada de átomos de carbono no cíclicos unidos covalentemente por enlaces

sencillos, dobles o triples, y sustituidos por átomos de hidrógeno, por ejemplo grupos, restos o cadenas alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados. Típicamente, las cadenas hidrocarbonadas, contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo es un grupo o resto  
5 lineal o ramificado. Típicamente es un grupo o resto  $C_1-C_{10}$ , por ejemplo un grupo o resto  $C_1-C_6$ , preferiblemente un grupo o resto  $C_1-C_4$ , por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, alilo, 2-propenilo, 3-butenilo o similares. Cuando un grupo contiene dos o más restos alquilo, alquenilo o alquinilo, estos restos pueden ser iguales o diferentes. Cuando una cadena, grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo lleva 2 o más susti-  
10 tuyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquileo es un resto alquilo divalente que tiene generalmente de 1 a 6, por ejemplo 1 a 4, átomos de carbono. Ejem-  
15 plos de grupos alquileo de  $C_1-C_4$  incluyen grupos metileno, etileno, propileno y butile-  
no. Cuando un grupo alquileo o alquilenodioxo está presente como un sustituyente de otro grupo debe considerarse como un sustituyente único y no como un grupo formado por dos sustituyentes.

Como se utiliza en la presente memoria, las cadenas alquilo presentes en los grupos  
20 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, alquiltio, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbamoilo y alquilenodioxo son cadenas alquilo generalmente lineales o ramificadas que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto acilo tiene generalmente de 2  
25 a 7 átomos de carbono. Así, es un grupo de fórmula  $-COR$ , en el que R es un grupo de cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, es un grupo de fórmula  $-COR$  en el que R es un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ .

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto arilo es generalmente un gru-  
30 po o resto arilo de  $C_6-C_{10}$ , tal como fenilo o naftilo. Se prefiere el fenilo. Cuando un grupo o resto arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto heteroarilo es generalmente un  
35 anillo aromático de 5 a 10 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Los ejemplos incluyen los grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imi-

sencillos, dobles o triples, y sustituidos por átomos de hidrógeno, por ejemplo grupos, restos o cadenas alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados. Típicamente, las cadenas hidrocarbonadas, contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo es un grupo o resto  
5 lineal o ramificado. Típicamente es un grupo o resto  $C_1-C_{10}$ , por ejemplo un grupo o resto  $C_1-C_6$ , preferiblemente un grupo o resto  $C_1-C_4$ , por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, alilo, 2-propenilo, 3-butinilo o similares. Cuando un grupo contiene dos o más restos alquilo, alquenilo o alquinilo, estos restos pueden ser iguales o diferentes. Cuando una cadena, grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo lleva 2 o más susti-  
10 tuyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquilenos es un resto alquilo divalente que tiene generalmente de 1 a 6, por ejemplo 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilenos de  $C_1-C_4$  incluyen grupos metileno, etileno, propileno y butile-  
15 no. Cuando un grupo alquilenos o alquilenodioxo está presente como un sustituyente de otro grupo debe considerarse como un sustituyente único y no como un grupo formado por dos sustituyentes.

Como se utiliza en la presente memoria, las cadenas alquilo presentes en los grupos  
20 ~~alquilo~~ heteroarilalquilo, alcoxi, alquiltio, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbamoilo y alquilenodioxo son cadenas alquilo generalmente lineales o ramificadas que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto acilo tiene generalmente de 2  
25 a 7 átomos de carbono. Así, es un grupo de fórmula  $-COR$ , en el que R es un grupo de cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, es un grupo de fórmula  $-COR$  en el que R es un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ .

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto arilo es generalmente un gru-  
30 po o resto arilo de  $C_6-C_{10}$ , tal como fenilo o naftilo. Se prefiere el fenilo. Cuando un grupo o resto arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto heteroarilo es generalmente un  
35 anillo aromático de 5 a 10 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Los ejemplos incluyen los grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imi-

dazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo y pirazolilo. Se prefieren los grupos oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, pirazinilo y pirimidinilo. Cuando un grupo o resto heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo cicloalquilo tiene generalmente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando un grupo cicloalquilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo heterociclilo es generalmente un anillo carbocíclico de  $C_3$ - $C_{10}$  saturado o no saturado, no aromático, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los grupos heterociclilo saturados. Ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen grupos piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 3-aza-tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo y pirrolidinilo. Cuando un grupo heterociclilo lleva 2 o más sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes.

15

Como se utiliza en la presente memoria, un átomo halógeno es típicamente un átomo de cloro, flúor o bromo.

20

Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están sustituidos con átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Típicamente, cuando un grupo cíclico tiene un puente alquileo, este puente está unido al anillo por dos átomos no adyacentes.

25

30

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden utilizarse en forma enantiómera o diastereoisómeramente puras, o en forma de mezcla de isómeros.

35

Como se utiliza en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente

aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases  
5 farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

10 Como se utiliza en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de aminas básicas terciarias o las piridinas presentes en la molécula, utilizando un agente oxidante conveniente.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo  
15 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo; o un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en la que n es un número entero de 0 a 2 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. Los compuestos más preferidos son aquellos en  
20 los que en las cadenas, restos o grupos alquilo los  $R^1$  y  $R^2$  presentes son cadenas, restos o grupos alquilo de  $C_1$ - $C_6$ . Más preferiblemente,  $R^1$  y  $R^2$  son ambos grupos alquilo de  $C_1$ - $C_6$  no sustituidos.

25 Otros compuestos más preferidos de la invención son aquellos en los que  $R^3$  representa hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferiblemente hidrógeno o un átomo de cloro.

Compuestos también preferidos son aquellos en los que  $R^4$  es como se ha definido antes y  $R^5$  es hidrógeno, un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o una cadena hidrocarbonada seleccionada de alquilo, alqueno y alquino, que está opcionalmente sustituida con uno o  
30 más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, grupos seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $-(CH_2)_n-O-R^6$ ; siendo cada  $R^6$  un grupo fenilo o piridilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi y alquiltio. Los compuestos más preferidos son aquellos en los que  $R^5$  es hidrógeno o alquilo.

35

Típicamente  $R^4$  es:

aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases  
5 farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

10 Como se utiliza en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de aminas básicas terciarias o las piridinas presentes en la molécula, utilizando un agente oxidante conveniente.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo  
15 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxycarbonilo y alcóxicarbonilo; o un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en la que n es un número entero de 0 a 2 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. Los compuestos más preferidos son aquellos en  
20 los que en las cadenas, restos o grupos alquilo los  $R^1$  y  $R^2$  presentes son cadenas, restos o grupos alquilo de  $C_1-C_6$ . Más preferiblemente,  $R^1$  y  $R^2$  son ambos grupos alquilo de  $C_1-C_6$  no sustituidos.

25 Otros compuestos más preferidos de la invención son aquellos en los que  $R^3$  representa hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferiblemente hidrógeno o un átomo de cloro.

Compuestos también preferidos son aquellos en los que  $R^4$  es como se ha definido antes y  $R^5$  es hidrógeno, un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o una cadena hidrocarbonada seleccionada de alquilo, alqueno y alquino, que está opcionalmente sustituida con uno o  
30 más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, grupos seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $-(CH_2)_n-O-R^6$ ; siendo cada  $R^6$  un grupo fenilo o piridilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi y alquiltio. Los compuestos más preferidos son aquellos en los que  $R^5$  es hidrógeno o alquilo.

35

Típicamente  $R^4$  es:



- hidrógeno;

5 - un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en el que n es 0, 1 o 2 y  $R^6$  es un grupo cíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $R^7$  seleccionados de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alquilenodioxo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloxi y dialcóxifosforiloxi; estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de estos sustituyentes  $R^7$  opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $R^8$  seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilenodioxo, alquiltio, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloxi, dialcóxifosforiloxi, hidroxialcoxi, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, 10 monoalquilamino, dialquilamino, e hidroxycarbonilo;

20 - una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo que está opcionalmente sustituida por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes seleccionados de grupos  $-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-O-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-S-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-NH-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo de los sustituyentes alcoxi, alquiltio, monoalquilamino y dialquilamino opcionalmente sustituidas por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes adicionales seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; y en donde cada n es independientemente un número entero de 0 a 4 y cada  $R^6$  es independientemente un grupo cíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros con 0, 1 25 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$ , donde  $R^7$  es como se ha definido anteriormente y esta opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes  $R^8$ , donde  $R^8$  es como se ha definido anteriormente.

30 Más preferiblemente,  $R^4$  es:

- hidrógeno;

35 - un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  donde n es 0, 1 o 2 y  $R^6$  es un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo un grupo piperidinilo, pirrolidinilo o piridilo, que está opcionalmen-

te sustituido por un sustituyente  $R^7$  seleccionado de alquilo, alcoxi, arilalquilo o heteroarilalquilo, estando los restos arilo y heteroarilo de estos sustituyentes  $R^7$  arilalquilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes  $R^8$  seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilenodioxo;

- 5 ;
- o un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de amino, monoalquilamino, dialquilamino  $-OR^6$  y  $-SR^6$  donde  $R^6$  es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heterátomos, por ejemplo un grupo piridilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$ , seleccionados
- 10 de hidroxilo, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxi, alquilenodioxo y alquiltio y donde las cadenas alquilo de cada uno de los mencionados sustituyentes monoalquilamino y dialquilamino están opcionalmente sustituidas por 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , donde n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  es
- 15 un grupo arilo, por ejemplo, un grupo benzilo.

- En otras realizaciones preferidas de la invención  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo cíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente con un puente, que contiene hasta 2 átomos de nitrógeno, y
- 20 que está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o con un sustituyente  $R^7$  seleccionado de cadenas alquilo, alqueno y alquino; estando las cadenas alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, grupos de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , o sustituyentes  $R^8$  seleccionados de hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cade-
- 25 nas alquilo en estos sustituyente  $R^8$  opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , y/o grupos hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los grupo  $R^6$  está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyente  $R^7$  está opcionalmente
- 30 sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^8$ ; siendo cada n,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  como se han definido anteriormente.

- Más preferiblemente  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de
- 35 nitrógeno y que opcionalmente tiene un puente alqueno (por ejemplo un grupo piperazino, homopiperazino o 2,5-metanopiperazino) estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en el que n es 0, 1 ó 2 y  $R^6$  es

te sustituido por un sustituyente  $R^7$  seleccionado de alquilo, alcoxi, arilalquilo o heteroarilalquilo, estando los restos arilo y heteroarilo de estos sustituyentes  $R^7$  arilalquilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes  $R^8$  seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, trifluorometilo, alcoxi y alquilenodioxio;

- 5 - o un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de amino, monoalquilamino, dialquilamino  $-OR^6$  y  $-SR^6$  donde  $R^6$  es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heterátomos, por ejemplo un grupo piridilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$ , seleccionados  
10 de hidroxilo, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxi, alquilenodioxio y alquiltio y donde las cadenas alquilo de cada uno de los mencionados sustituyentes monoalquilamino y dialquilamino están opcionalmente sustituidas por 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , donde n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  es  
15 un grupo arilo, por ejemplo, un grupo benzilo.

- En otras realizaciones preferidas de la invención  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo cíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros, opcionalmente con un puente, que contiene hasta 2 átomos de nitrógeno, y  
20 que está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o con un sustituyente  $R^7$  seleccionado de cadenas alquilo, alqueno y alquino; estando las cadenas alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, grupos de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , o sustituyentes  $R^8$  seleccionados de hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo en estos sustituyente  $R^8$  opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , y/o grupos hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los grupo  $R^6$  esta opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyente  $R^7$  esta opcionalmente  
30 sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes  $R^8$ ; siendo cada n,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  como se han definido anteriormente.

- Más preferiblemente  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y que opcionalmente tiene un puente alqueno (por ejemplo un grupo piperazino, homopiperazino o 2,5-metanopiperazino) estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en el que n es 0, 1 ó 2 y  $R^6$  es  
35

- un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heterátomos seleccionados de N, O y S (por ejemplo un anillo fenilo, furanilo, tienilo, piridilo o pirimidinilo) o con un sustituyente R<sup>7</sup> seleccionado de grupos alquilo y alquenilo; estando el grupo R<sup>6</sup> opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquilenodioxo, ciano y halógeno, y estando el mencionado sustituyente R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos fenilo.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 10 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 15 6-{4-[4-(2,4-Difluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 20 6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 25 6-{4-[4-(2-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dimetil-6-{4-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 30 6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 35 6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

- 4-{4-[4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo
- 6-[4-(4-Furan-3-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 5 1,3-Dimetil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 1,3-Dimetil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 10 1,3-Dimetil-6-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-[4-(4-Bencil-[1,4]diazepan-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 15 6-{4-[4-(4-Fluorobencil)[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 1,3-Dimetil-6-{4-[4-((*E*)-3-fenilalil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-[4-((1*S*,4*S*)-3-Bencil-2,5-diazabicclo[2.2.1]heptan-2-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 20 6-[4-(4-Benzhidropiridin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 25 1,3-Dimetil-6-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(5-Metoxipirimidin-4-il)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 30 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida
- N*-[1-(3,4-Dimetoxibencil)piperidin-4-il]-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 35 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-

- 4-{4-[4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo
- 6-[4-(4-Furan-3-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 5 1,3-Dimetil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 1,3-Dimetil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 10 1,3-Dimetil-6-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-[4-(4-Bencil-[1,4]diazepan-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 15 6-{4-[4-(4-Fluorobencil)[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 1,3-Dimetil-6-{4-[4-((*E*)-3-fenilalil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-[4-((1*S*,4*S*)-5-Bencil-2,5-diazabicclo[2.2.1]heptan-2-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 20 6-[4-(4-Benzhidrilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 25 1,3-Dimetil-6-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(5-Metoxipirimidin-4-il)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 30 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida
- N*-[1-(3,4-Dimetoxibencil)piperidin-4-il]-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 35 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-

- d*]pirimidin-6-il)-*N*-metilbencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-  
5 *d*]pirimidin-6-il)-*N*-metilbencenosulfonamida  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(6-  
metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-  
piridin-2-iletel)bencenosulfonamida  
10 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-  
2-ilbencenosulfonamida  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(5-  
metilpiridin-2-il)bencenosulfonamida  
1,3-Dimetil-6-[4-(4-fenilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-  
15 2,4-diona  
1,3-Dimetil-6-{4-[4-(4-trifluorometilfenil)piperazin-1-sulfonil]-fenil}-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
20 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-  
2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(3-fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
25 *d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2,4-Difluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
30 6-{4-[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
35 *d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

- 6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
5 1,3-Dietil-6-{4-[4-(3-metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Benzol[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dietil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-{4-[4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-  
10 bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo  
1,3-Dietil-6-[4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
15 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
20 1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-fluorobencil)-[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-[4-(4-fenetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-  
2,4-diona  
25 6-[4-((1*S*,4*S*)-5-Bencil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-sulfonil)fenil]-1,3-dietil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(dietildioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-{2-[Bencil-(2-hidroxi)etil]amino}etil}-4-(dietildioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo-  
30 [3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
1,3-Dietil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
35 4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida  
4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(3,4-



- 6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 5 1,3-Dietil-6-{4-[4-(3-metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-{4-[4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo
- 10 1,3-Dietil-6-[4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 15 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-{4-[4-(4-fluorobencil)-[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dietil-6-[4-(4-fenetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 25 6-[4-((1*S*,4*S*)-5-Bencil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-sulfonil)fenil]-1,3-dietil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(dietildioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-{2-[Bencil-(2-hidroxi)etil]amino}etil}-4-(dietildioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 30 1,3-Dietil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 35 4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida  
4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(3,4-

- dimetoxibencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida  
4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1,3-dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-metilbencenosulfonamida  
5 *N*-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-4-(1,3-dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-4-(1,3-dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-metilbencenosulfonamida  
10 4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-il-etil)bencenosulfonamida  
6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dipropil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
15 6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2,4-Difluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
20 6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
25 6-{4-[4-(2-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dipropil-6-{4-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
30 6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
35 6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dipropil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

- 4-{4-[4-(2,4-Dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo  
1,3-Dipropil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 5 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1,3-Dipropil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 10 6-{4-[4-(1-Feniletil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)-[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1,3-dipropil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Fenetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dipropil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-2,4-diona
- 15 1,3-Dipropil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-2,4-diona  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
4-(2,4-Dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-Fluorobencilpiperidin-4-il)]bencenosulfonamida
- 20 *N*-[1-(3,4-Dimetoxibencil)piperidin-4-il]-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
4-(2,4-Dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-il-metilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida
- 25 *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-metilbencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 30 4-(2,4-Dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida  
4-(2,4-Dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-il-etil)bencenosulfonamida  
4-(2,4-Dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-2-ilbencenosulfonamida
- 35 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-

- [3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2,4-Difluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
5 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
10 6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-{4-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidro-  
15 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
20 6-{4-[4-(3-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-{4-[4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-  
25 il)bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo  
6-[4-(4-Furan-3-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
30 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)-[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
35 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(metildioxopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida

- [3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2,4-Difluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
5 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
10 6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(2-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1 1-Metil-3-propil-6-{4-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidro-  
15 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
20 6-{4-[4-(3-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-{4-[4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-  
25 il)bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo  
6-[4-(4-Furan-3-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
30 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)-[1,4]diazepan-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidro-  
35 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(metildioxopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida

- 1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 5 *N*-[1-(4-Fluoro-bencil)piperidin-4-il]-4-(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- N*-[1-(3,4-Dimetoxibencil)piperidin-4-il]-4-(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida
- 10 *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-*N*-metil-4-(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)bencenosulfonamida
- 15 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 20 6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 25 6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(2-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 3-Metil-1-propil-6-{4-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 30 6-{4-[4-(4-*terc*-Butilbencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-{4-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 35 6-{4-[4-(3-Metoxibencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-3-metil-1-propil-1,5-

- dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-{4-[4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo  
3-Metil-1-propil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-  
5 [3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]-fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
3-Metil-1-propil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
10 3-Metil-6-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-sulfonil]-fenil}-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Bencil[1,4]diazepan-1-sulfonil)fenil]-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)[1,4]diazepan-1-sulfonil]-fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidro-  
15 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
3-Metil-6-[4-(4-fenetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(5-Bencil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-sulfonil)-fenil]-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
20 *N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-{2-[Bencil-(2-hidroxi)etil]amino}etil}-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
3-Metil-1-propil-6-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
25 *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-[1-(4-Fluorobencil)-piperidin-4-il]-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
30 *N*-[1-(3,4-Dimetoxibencil)piperidin-4-il]-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-*N*-metil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
35 4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-il-etil)bencenosulfonamida

- dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-{4-[4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonil]piperazin-1-ilmetil}benzonitrilo  
3-Metil-1-propil-6-[4-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-
- 5 [3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]-fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
3-Metil-1-propil-6-[4-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo-
- 10 [3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
3-Metil-6-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-sulfonil]-fenil}-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Bencil[1,4]diazepan-1-sulfonil)fenil]-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)[1,4]diazepan-1-sulfonil]-fenil}-3-metil-1-propil-1,5-dihidro-
- 15 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
3-Metil-6-[4-(4-fenetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(5-Bencil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-sulfonil)-fenil]-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 20 *N*-[2-(Bencilmetilamino)etil]-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-{2-[Bencil-(2-hidroxi)etil]amino}etil}-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
3-Metil-1-propil-6-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-
- 25 *d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
*N*-[1-(4-Fluorobencil)-piperidin-4-il]-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida
- 30 *N*-[1-(3,4-Dimetoxibencil)piperidin-4-il]-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-*N*-metil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
- 35 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonamida  
4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-il-etil)bencenosulfonamida



- 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-7-cloro-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 4-[1,3-Bis-(3-metoxipropil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-*N*-piridin-3-ilmetilbencenosulfonamida
- 5 6-{4-[4-(4-Bromobencil)-piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-bis-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 4-[1,3-Bis-(2-metilsulfaniletal)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-*N*-piridin-4-ilmetilbencenosulfonamida
- 10 6-{4-[4-(4-Bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-bis-(2-metilsulfanil-etil)-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- {4-[4-(4-Bromobencil)-piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-Metil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1-piridin-4-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-il-etil)bencenosulfonamida
- 15 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-3-metil-1-fenetil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 4-(3-Metil-2,4-dioxo-1-fenetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-2-ilmetilbencenosulfonamida
- 20 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-bis-ciclopropilmetil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 4-(1,3-Bis-ciclopropilmetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-3-il-etil)bencenosulfonamida
- 4-[2,4-Dioxo-1,3-bis-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-*N*-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida
- 25 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-bis-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- N*-(6-Metoxipiridin-3-ilmetil)-4-[3-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il]bencenosulfonamida
- 30 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-3-metil-1-(2-morfolin-4-iletal)-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 1-Bencil-6-{4-[4-(4-bromobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-3-metil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 4-(1-Bencil-3-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida
- 35 Éster metílico del ácido 3-{6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-3-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-1-il}propiónico
- 4-[1-(3-Hidroxipropil)-3-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-

- 6-il)-*N*-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida  
6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-ciclopentil-3-metil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona, y  
4-(1-Ciclopentil-3-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-  
5 *N*-(2-piridin-4-il-etil)bencenosulfonamida

De interés principal son:

- 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-  
10 2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
15 6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-  
20 piridin-2-iletal)bencenosulfonamida  
4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-  
piridin-2-iletal)bencenosulfonamida  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-  
2-ilbencenosulfonamida  
25 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(6-  
metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida  
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidro-  
30 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-  
*d*] pirimidin-6-il)bencenosulfonamida, y  
4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-  
fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida  
35

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los derivados de 4-  
(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de fórmula general (I) se preparan por reac-

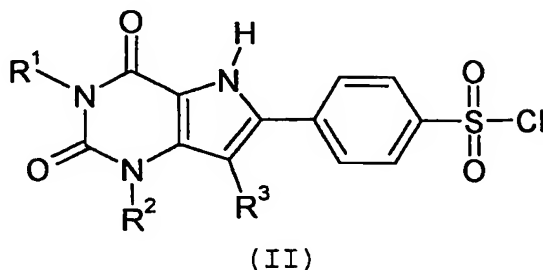
- 6-il]-*N*-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida  
6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-ciclopentil-3-metil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona, y  
4-(1-Ciclopentil-3-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-  
5 *N*-(2-piridin-4-il-etil)bencenosulfonamida

De interés principal son:

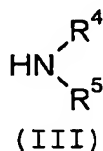
- 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-  
10 2,4-diona  
6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrolo-  
[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-  
dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
15 6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrolo[3,2-  
*d*]pirimidin-2,4-diona  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-  
20 piridin-2-iletal)bencenosulfonamida  
4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-  
piridin-2-iletal)bencenosulfonamida  
4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-  
2-ilbencenosulfonamida  
25 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(6-  
metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida  
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidro-  
30 pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona  
*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-  
*d*] pirimidin-6-il)bencenosulfonamida, y  
4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-  
fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida  
35

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de fórmula general (I) se preparan por reac-

ción del cloruro de sulfonilo correspondiente de fórmula (II):

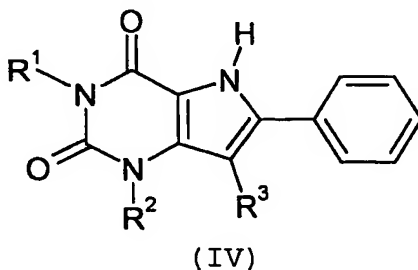


(en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente) con la amina correspondiente (III):



(en la que  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente). La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente orgánico aprótico polar, tal como dimetilformilo de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de  $10^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , y en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base amínica, tal como trietilamina o pirrolidina sobre morfolina. El derivado de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida así obtenido se aísla a continuación por métodos típicos conocidos en la técnica.

Cuando  $R^3$  es hidrógeno, el cloruro de sulfonilo de fórmula (II) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (IV) correspondiente:



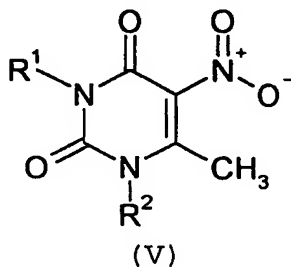
(en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente), por reacción con un exceso de ácido clorosulfónico y opcionalmente cloruro de tionilo, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ .

Cuando  $R^3$  es un átomo de cloro, el cloruro de sulfonilo de fórmula (II) se obtiene a partir del compuesto correspondiente de fórmula (IV) por reacción con una mezcla de ácido clorosulfónico y cloruro de sulfurilo, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ .

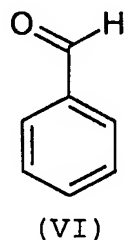
Cuando  $R^3$  es un átomo de bromo o yodo, el cloruro de sulfonilo de fórmula (II) se obtiene a partir del cloruro de sulfonilo correspondiente de fórmula (II), en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno por reacción con monocloruro de bromo o yodo en ácido acético glacial a la temperatura ambiente.

Otros sustituyentes en  $R^3$  pueden introducirse por reacción de los compuestos correspondientes de fórmula general (II) o (IV), o una versión protegida de estos, con un agente electrófilo apropiado.

Los derivados de 6-fenil-1,5-dihidropirroló[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona de fórmula (IV) pueden prepararse por reacción de los 6-metil-5-nitouracilos correspondientes (V):



(en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente) con benzaldehído (VI):



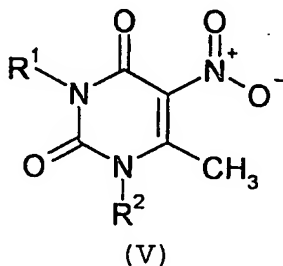
seguido por ciclación reductora de los 5-nitro-6-estiriluracilos resultantes por métodos

Cuando  $R^3$  es un átomo de cloro, el cloruro de sulfonilo de fórmula (II) se obtiene a partir del compuesto correspondiente de fórmula (IV) por reacción con una mezcla de ácido clorosulfónico y cloruro de sulfurilo, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ .

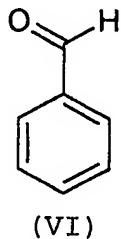
Cuando  $R^3$  es un átomo de bromo o yodo, el cloruro de sulfonilo de fórmula (II) se obtiene a partir del cloruro de sulfonilo correspondiente de fórmula (II), en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno por reacción con monocloruro de bromo o yodo en ácido acético glacial a la temperatura ambiente.

Otros sustituyentes en  $R^3$  pueden introducirse por reacción de los compuestos correspondientes de fórmula general (II) o (IV), o una versión protegida de estos, con un agente electrófilo apropiado.

Los derivados de 6-fenil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona de fórmula (IV) pueden prepararse por reacción de los 6-metil-5-nitouracilos correspondientes (V):



(en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente) con benzaldehído (VI):



seguido por ciclación reductora de los 5-nitro-6-estiriluracilos resultantes por métodos

conocidos en la técnica, por ejemplo C. E. Müller et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1526-1534 y las referencias allí citadas.

5 Cuando los grupos  $R^1$  a  $R^5$  definidos son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procedimientos antes descritos o son incompatibles con dichos procedimientos, pueden realizarse fácilmente procedimientos alternativos utilizando métodos químicos de síntesis orgánica, por ejemplo, para proteger los grupos funcionales y posteriormente eliminar los grupos protectores.

10 Los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de fórmula (I) pueden convertirse por métodos conocidos *per se* en sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácido obtenidas por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico. También los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de fórmula (I) que llevan un grupo ácido pueden convertirse en sales farmacológicamente  
15 aceptables por reacción con un hidróxido de metal alcalino o una base orgánica, tal como hidróxido de sodio o potasio. Las sales de adición de ácidos o álcalis así formadas pueden intercambiarse con iones farmacéuticamente aceptables adecuados utilizando procedimientos conocidos *per se*.

20

#### Fijación de radioligandos por competición al subtipo del receptor 2B de la adenosina

Membranas humanas procedentes de los receptores  $A_{2B}$  recombinantes se adquirieron de Receptor Biology, Inc. (USA).

25

Los ensayos de competición se realizaron por incubación de membranas de receptores  $hA_{2B}$  transfectados a células HEK293, como radioligando [ $^3H$ ]DPCPX, tampón (Tris-HCl 50 mM (pH 6,5),  $MgCl_2$  10 mM, EDTA 1 mM, benzamidina 0,1 mM, 2 unidades/ml de adenosina-desaminasa) y ligando no marcado en un volumen total de 0,1 ml durante 30 min a 25°C. Se utilizó NECA para determinar la fijación no específica. Se  
30 filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (previamente humedecidos con polietilénimina al 0,5%) en un recolector Brandel de células. Se retiraron los radioligandos no fijados con 4x2 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo (pH 6,5).

#### Fijación de radioligandos por competición al subtipo del receptor 2A de la adenosina

35

Las membranas humanas de los receptores  $A_{2A}$  recombinantes fueron adquiridas a Re-

ceptor Biology, Inc. (USA).

Se realizaron ensayos de competición por incubación de membranas de receptores hA<sub>2A</sub> transfectados a células HEK293, se utilizó como radioligando [<sup>3</sup>H]ZM241385, tampón (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, 2 unidades/ml de adenosina-desaminasa) y ligando no marcado en un volumen total de 0,2 ml durante 90 min a 25°C. Se utilizó NECA para determinar la fijación no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (previamente humedecidos con polietilenimina al 0,5%) en un recolector de células Brandel. Se retiró el radioligando no fijado con 3x3 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo (pH 7,4), 0,9% de NaCl.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de A <sub>2B</sub> (nM)
1	16
107	9
118	6
3	7
126	12
37	14
132	17
38	12
36	18
18	4

Puede observarse en la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores del subtipo A<sub>2B</sub> de receptor de la adenosina. Los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida preferidos de la invención poseen un índice CI<sub>50</sub> para la inhibición de A<sub>2B</sub> (determinado como se ha definido anteriormente) menor que 50 nM, preferiblemente menor que 20 nM y más preferiblemente menor que 10 nM.

TABLA 2

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de A <sub>2A</sub> (nM)
18	85
59	28
38	75
97	60
69	84

Puede observarse en la Tabla 2 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibi-



ceptor Biology, Inc. (USA).

Se realizaron ensayos de competición por incubación de membranas de receptores hA<sub>2A</sub> transfectados a células HEK293, se utilizó como radioligando [<sup>3</sup>H]ZM241385, tampón (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, 2 unidades/ml de adenosina-desaminasa) y ligando no marcado en un volumen total de 0,2 ml durante 90 min a 25°C. Se utilizó NECA para determinar la fijación no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (previamente humedecidos con polietilenimina al 0,5%) en un recolector de células Brandel. Se retiró el radioligando no fijado con 3x3 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo (pH 7,4), 0,9% de NaCl.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de A <sub>2B</sub> (nM)
1	16
107	9
118	6
3	7
126	12
37	14
132	17
38	12
36	18
18	4

Puede observarse en la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores del subtipo A<sub>2B</sub> de receptor de la adenosina. Los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida preferidos de la invención poseen un índice CI<sub>50</sub> para la inhibición de A<sub>2B</sub> (determinado como se ha definido anteriormente) menor que 50 nM, preferiblemente menor que 20 nM y más preferiblemente menor que 10 nM.

TABLA 2

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de A <sub>2A</sub> (nM)
18	85
59	28
38	75
97	60
69	84

Puede observarse en la Tabla 2 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibi-

dores del subtipo del receptor  $A_{2A}$  de la adenosina. Algunos derivados preferidos de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de la invención poseen un índice  $CI_{50}$  para la inhibición de  $A_{2A}$  (determinada como se ha definido anteriormente) menor que 100 nM y más preferiblemente menor que 50 nM.

5

Los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejorar por tratamiento con un antagonista de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina. Por ejemplo (véase los documentos WO 01/16134, WO 01/02400, WO 01/80893 o  
10 WO 00/73307), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, inflamación, lesión por reperfusión, isquemia miocárdica, aterosclerosis, hipertensión, retinopatía, diabetes mellitus, inflamación, alteración del tracto gastrointestinal y/o enfermedades autoinmunes. Ejemplos de enfermedades autoinmunes que pueden ser tratadas o  
15 evitadas utilizando los compuestos de la invención están la enfermedad de Addison, la anemia hemolítica autoinmune, la enfermedad de Crohn, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la púrpura trombocitopénica idiopática, la diabetes mellitus dependiente de la insulina, la esclerosis múltiple, miastenia grave, penfigo vulgar, anemia perniciosa, glomerulonefritis poststreptocócica, psoriasis,  
20 artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjogren, infertilidad espontánea y lupus eritematoso sistémico.

Por consiguiente, los derivados de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas  
25 que comprenden dicho compuesto y/o sus sales, pueden utilizarse en un método de tratamiento de alteraciones del ser humano, que comprende administrar a un sujeto que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de 4-(pirrolopirimidin-6-il)bencenosulfonamida de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o diluyente. El principio activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente  
35 0,01% a 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si se ha realizado la dilución posterior antes de su aplicación. Preferiblemente las composiciones se preparan en forma adecuada para administración oral, tópica, nasal,

rectal, percutánea o inyectable.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son muy conocidos *per se* y los excipientes dependerán entre otros del método de administración de las composiciones a los que están destinados.

10 Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente a la administración inyectable y oral. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar forma de comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvos secos o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, que contienen todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse por métodos muy conocidos en la técnica.

15 Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

20 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo asociado con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociadas con agua, junto con agente de puesta en suspensión o agente aromatizante.

30 Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden estar o no liofilizadas y que pueden disolverse en medios acuosos exentos de pirógeno u otros fluidos de inyección parenteral apropiados.

35 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de principio activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

La síntesis de los compuestos de la invención y de los compuestos intermedios para uso

en el presente invento se ilustran con los siguientes Ejemplos (incluyendo Ejemplos de Preparación (Preparaciones 1-12)) que no limiten de ningún modo el alcance de la invención.

- 5 Los espectros de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se midieron utilizando un aparato Perkin Elmer DSC-7. Las separaciones cromatográficas se realizaron utilizando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5  $\mu\text{M}$ ). Como detectores se utilizó un espectrómetro de masas Micromass ZMD que utiliza ionización
- 10 ES y un detector con un conjunto de diodos Waters 996. La fase móvil era ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente desde el 0 al 95% de B en 20 min y a continuación 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue 5 min. El caudal 0,4 ml/min. El volumen de inyección 5  $\mu\text{l}$ .
- 15 Los cromatogramas con disposición de diodos se realizaron a 210 nm.

## EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

### PREPARACIÓN 1

20

Cloruro de 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-bencenosulfonilo

- 25 a) Se llevó a reflujo durante 4 horas una mezcla de 1,3,6-trimetil-5-nitro-1*H*-pirimidin-2,4-diona (3,00 g, 15,06 mmol), benzaldehído (1,58 ml, 15,56 mmol), piperidina (1,41 ml, 15,56 mmol) y un tamiz molecular de 3Å (6,00 g) en etanol (70 ml), se filtró y el sólido se trató con una mezcla de cloroformo y metanol. La suspensión resultante se filtró de nuevo y el filtrado se evaporó. El residuo se trituroó con éter dietílico y el precipitado filtrado y secado a vacío proporcionó 1,3-dimetil-5-nitro-6-((*E*)-estiril)-
- 30 1*H*-pirimidin-2,4-diona (2,61 g, 60%) en forma de un sólido amarillo.

- b) A una solución agitada del compuesto anterior (2,61 g, 9,08 mmol) en ácido fórmico (80 ml) se añadió ditionito de sodio (9,30 g, 45,42 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se
- 35 vertió en agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y diclorometano y a continuación se secó a vacío proporcionando 1,3-dimetil-6-fenil-1,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona (1,54 g, 66%) en forma de un sólido blanco.

c) El compuesto anterior (500 mg, 1,96 mmol) se añadió en porciones a una mezcla de ácido clorosulfónico (2,5 ml) y cloruro de tionilo (0,25 ml) y se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación a la temperatura ambiente durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se vertió con precaución sobre agua con hielo agitada y el precipitado resultante se filtró, lavó con agua y éter dietílico y a continuación se secó a vacío dando el producto del epígrafe (607 mg, 88%) en forma de un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,5 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,3 (s, 3H).

## PREPARACIÓN 2

Cloruro de 4-(1,3-dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-bencenosulfonilo

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (29% total) a partir de 1,3-dietil-6-metil-5-nitro-1H-pirimidin-2,4-diona siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,4 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 3,9 (m, 4H), 2,1 (dt, 6H).

## PREPARACIÓN 3

Cloruro de 4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonilo.

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (18% total) a partir de 6-metil-5-nitro-1,3-dipropil-1H-pirimidin-2,4-diona siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,2 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 3,9 (m, 4H), 1,6 (m, 4H), 0,9 (m, 6H).

## PREPARACIÓN 4

Cloruro de 4-(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-

6-il)bencenosulfonilo.

Se obtuvo como un sólido amarillo (50% total) a partir de 1,6-dimetil-5-nitro-3-propil-1*H*-pirimidin-2,4-diona siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

5

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,4 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,9 (t, 2H), 3,4 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

#### PREPARACIÓN 5

10

Cloruro de 4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonilo.

Se obtuvo como un sólido amarillo (40% total) a partir de 3,6-dimetil-5-nitro-1-propil-1*H*-pirimidin-2,4-diona siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

15

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,4 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 5,8 (s, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

#### 20 PREPARACIÓN 6

Cloruro de 4-(7-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonilo.

25 El compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (600 mg, 1,69 mmol) se puso en suspensión en ácido acético glacial (6 ml), se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (205 µl, 2,54 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación, se lavó con éter dietílico y se secó proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (384 mg, 58%).

30

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,9 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, 3H).

#### EJEMPLOS

35

#### TABLA 3

6-il)bencenosulfonilo.

Se obtuvo como un sólido amarillo (50% total) a partir de 1,6-dimetil-5-nitro-3-propil-1*H*-pirimidin-2,4-diona siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

5

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,4 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,9 (t, 2H), 3,4 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

#### PREPARACIÓN 5

10

Cloruro de 4-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonilo.

Se obtuvo como un sólido amarillo (40% total) a partir de 3,6-dimetil-5-nitro-1-propil-1*H*-pirimidin-2,4-diona siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

15

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,4 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 5,8 (s, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

#### 20 PREPARACIÓN 6

Cloruro de 4-(7-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)bencenosulfonilo.

25 El compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (600 mg, 1,69 mmol) se puso en suspensión en ácido acético glacial (6 ml), se añadió gota a gota cloruro de sulfúrico (205 µl, 2,54 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación, se lavó con éter dietílico y se secó proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (384 mg, 58%).

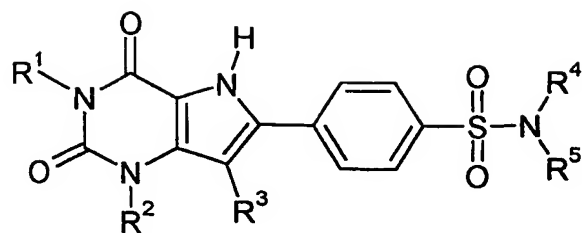
30

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO): 12,9 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, 3H).

#### EJEMPLOS

35

#### TABLA 3

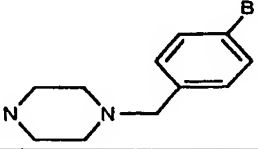
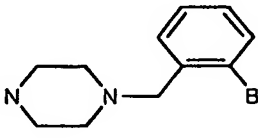
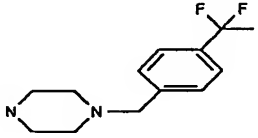
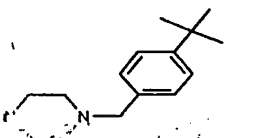
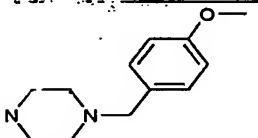
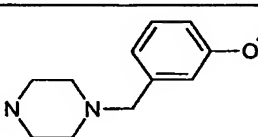
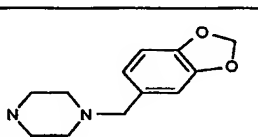
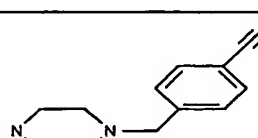
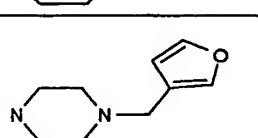


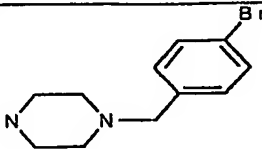
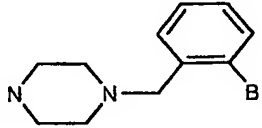
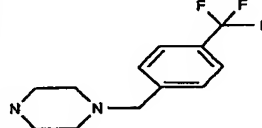
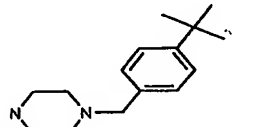
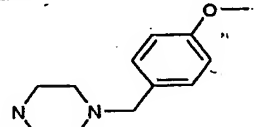
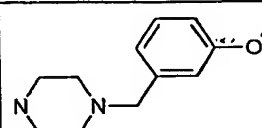
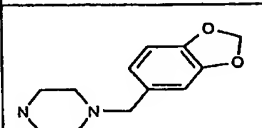
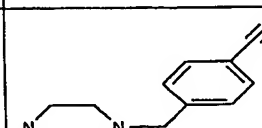
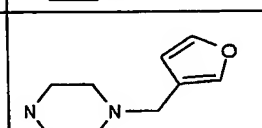
(I)

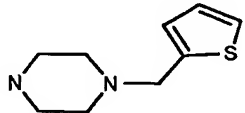
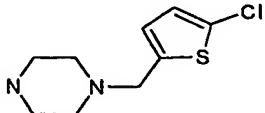
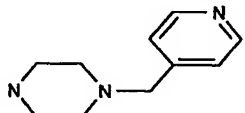
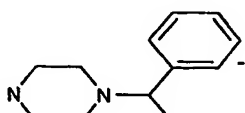
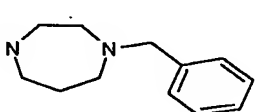
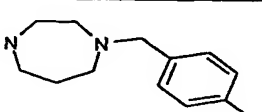
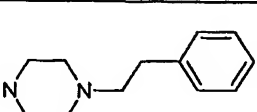
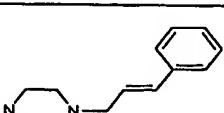

Compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3 = H$ :

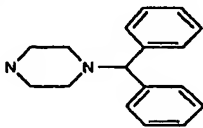
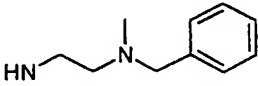
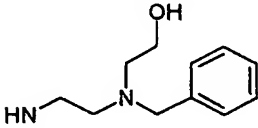
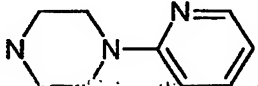
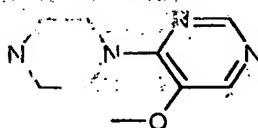
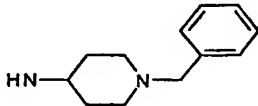
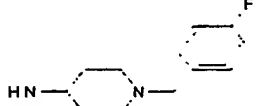
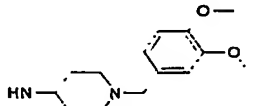
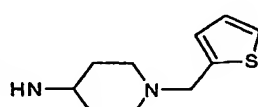
$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
1	43	76	106	133	
2	44	77	107	134	
3	45	78	108	135	
4	46	79	109	-	
5	-	-	-	-	
6	47	80	110	136	
7	48	81	111	137	

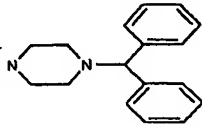
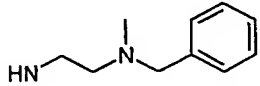
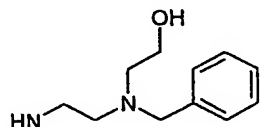
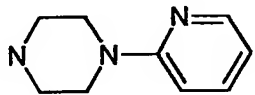
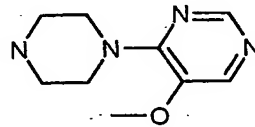
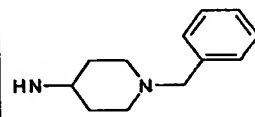
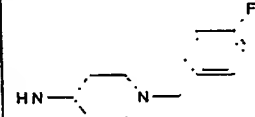
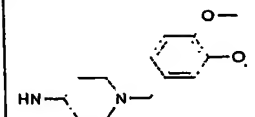
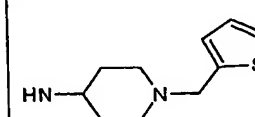


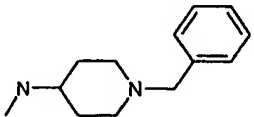
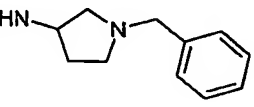
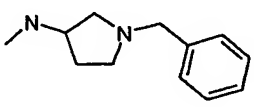
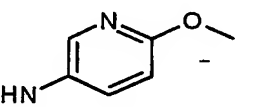
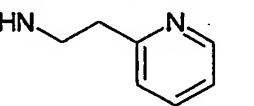
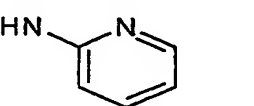
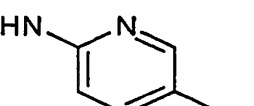
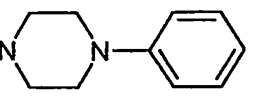
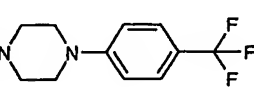
$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
8	49	82	112	138	
9	50	83	113	139	
10	51	84	114	140	
11	52	85	115	141	
12	53	86	116	142	
13	54	87	117	143	
14	55	88	118	144	
15	56	89	119	145	
16	57	-	120	-	

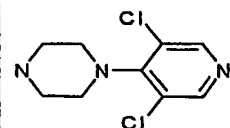
$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
8	49	82	112	138	
9	50	83	113	139	
10	51	84	114	140	
11	52	85	115	141	
12	53	86	116	142	
13	54	87	117	143	
14	55	88	118	144	
15	56	89	119	145	
16	57	-	120	-	

$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
17	58	90	121	146	
18	59	91	122	147	
19	60	92	123	148	
20	61	93	-	149	
21	-	-	-	150	
22	62	94	124	151	
-	63	95	-	152	
23	-	-	-	-	
24	64	-	-	153	

$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
25	-	-	-	-	
26	65	-	125	154	
-	66	-	-	155	
27	67	96	126	156	
28	-	-	-	-	
29	68	97	127	157	
30	69	98	128	158	
31	70	99	129	159	
32	71	100	130	160	

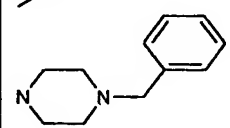
$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
25	-	-	-	-	
26	65	-	125	154	
-	66	-	-	155	
27	67	96	126	156	
28	-	-	-	-	
29	68	97	127	157	
30	69	98	128	158	
31	70	99	129	159	
32	71	100	130	160	

$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
33	72	101	131	161	
34	73	102	-	-	
35	74	-	-	-	
36	-	103	-	-	
37	75	104	132	162	
38	-	105	-	-	
39	-	-	-	-	
40	-	-	-	-	
41	-	-	-	-	

$R^1=Me$ $R^2=Me$	$R^1=Et$ $R^2=Et$	$R^1=nPro$ $R^2=nPro$	$R^1=nPro$ $R^2=Me$	$R^1=Me$ $R^2=nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
42	-	-	-	-	

5

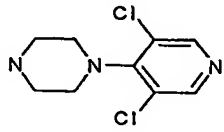
10 Compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3 = Cl$ :

$R^1 = Me$ $R^2 = Me$	$R^1 = Et$ $R^2 = Et$	$R^1 = nPro$ $R^2 = nPro$	$R^1 = nPro$ $R^2 = Me$	$R^1 = Me$ $R^2 = nPro$	$R^1R^2$ / $NR^4R^5$
163	-	-	-	-	

#### EJEMPLO 1

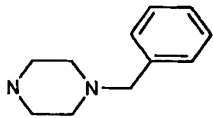
15 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonyl)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona

20 A una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (0,1 g, 0,28 mmol) y trietilamina (0,043 ml, 0,31 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 1-bencilpiperazina (0,054 ml, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio en agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto resultante se trituró con éter dietílico y el precipitado

$R^1 = \text{Me}$ $R^2 = \text{Me}$	$R^1 = \text{Et}$ $R^2 = \text{Et}$	$R^1 = n\text{Pro}$ $R^2 = n\text{Pro}$	$R^1 = n\text{Pro}$ $R^2 = \text{Me}$	$R^1 = \text{Me}$ $R^2 = n\text{Pro}$	$R^1 R^2$ / $NR^4 R^5$
42	-	-	-	-	

5

10 Compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3 = \text{Cl}$ :

$R^1 = \text{Me}$ $R^2 = \text{Me}$	$R^1 = \text{Et}$ $R^2 = \text{Et}$	$R^1 = n\text{Pro}$ $R^2 = n\text{Pro}$	$R^1 = n\text{Pro}$ $R^2 = \text{Me}$	$R^1 = \text{Me}$ $R^2 = n\text{Pro}$	$R^1 R^2$ / $NR^4 R^5$
63	-	-	-	-	

#### EJEMPLO 1

15 6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonyl)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-d]pirimidin-2,4-diona

A una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (0,1 g, 0,28 mmol) y trietilamina (0,043 ml, 0,31 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 1-bencilpiperazina (0,054 ml, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio en agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto resultante se trituró con éter dietílico y el precipitado



se filtró y secó bajo vacío obteniendo el compuesto del epígrafe (65 mg, 47%).

ESI/MS m/e: 494 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{25}H_{27}N_5O_4S$ )

Tiempo de retención (min): 6,6.

## 5 EJEMPLOS 2-42

Estos compuestos se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando el reaccionante correspondiente.

Los datos de ESI/MS, los tiempos de retención de la HPLC y los rendimientos se recogen en la Tabla 4.

TABLA 4

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e $[M+H]^+$	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
2	$C_{25}H_{26}F N_5 O_4 S$	512	6,5	52
3	$C_{25}H_{26}F N_5 O_4 S$	512	7,2	35
4	$C_{25}H_{25}F_2 N_5 O_4 S$	530	7,5	44
5	$C_{25}H_{26}F N_5 O_4 S$	512	6,9	85
6	$C_{25}H_{26}Cl N_5 O_4 S$	528	7,4	70
7	$C_{25}H_{26}Cl N_5 O_4 S$	528	7,9	70
8	$C_{25}H_{26}Br N_5 O_4 S$	572	7,7	50
9	$C_{25}H_{26}Br N_5 O_4 S$	573	8,8	56
10	$C_{26}H_{26}F_3 N_5 O_4 S$	562	8,6	74
11	$C_{29}H_{35}N_5 O_4 S$	550	8,0	35
12	$C_{26}H_{29}N_5 O_5 S$	524	5,9	65
13	$C_{26}H_{29}N_5 O_5 S$	524	6,3	62
14	$C_{26}H_{27}N_5 O_6 S$	538	6,5	58
15	$C_{26}H_{26}N_6 O_4 S$	519	7,2	58

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
16	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	484	5,5	29
17	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	500	6,6	80
18	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	535	8,9	84
19	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	495	5,8	26
20	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	6,2	50
21	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	5,8	54
22	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	526	6,3	59
23	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	520	6,5	58
24	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	506	5,6	64
25	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	570	10,7	66
26	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	482	5,9	62
27	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	481	7,1	58
28	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S	512	6,6	63
29	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	5,8	44
30	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	526	5,9	60
31	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	566	5,4	49
32	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	514	5,3	54
33	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	6,0	47
34	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	494	5,5	72
35	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	5,7	74
36	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	7,6	58
37	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	440	5,5	54
38	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	412	6,6	52
39	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	526	6,4	24
40	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	480	9,4	81
41	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	548	10,2	26
42	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	550	9,5	48

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
16	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	484	5,5	29
17	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	500	6,6	80
18	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	535	8,9	84
19	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	495	5,8	26
20	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	6,2	50
21	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	5,8	54
22	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	526	6,3	59
23	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	520	6,5	58
24	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	506	5,6	64
25	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	570	10,7	66
26	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	482	5,9	62
27	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	481	7,1	58
28	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S	512	6,2	63
29	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	5,8	44
30	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	526	5,9	60
31	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	566	5,4	49
32	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	514	5,3	54
33	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	6,0	47
34	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	494	5,5	72
35	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	508	5,7	74
36	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	7,6	58
37	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	440	5,5	54
38	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	412	6,6	52
39	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	526	6,4	24
40	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	480	9,4	81
41	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	548	10,2	26
42	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	550	9,5	48

EJEMPLOS 43-75

Estos compuestos se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando el reaccionante correspondiente.

- 5 Los datos de ESI/MS, los tiempos de retención de la HPLC y los rendimientos se recogen en la Tabla 5.

TABLA 5

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
43	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	7,1	20
44	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	7,5	70
45	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	8,3	62
46	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	558	8,6	65
47	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	556	8,6	48
48	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	556	9,1	77
49	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	8,9	76
50	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	9,9	63
51	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	590	9,6	60
52	C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	578	8,9	58
53	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	6,7	70
54	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	7,2	36
55	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	566	6,9	44
56	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	547	8,3	50
57	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	512	6,3	50
58	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	528	7,7	66
59	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	562	9,8	74
60	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	523	6,7	39
61	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	7,0	28
62	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,6	80
63	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,8	62
64	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	534	6,2	57

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
65	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	510	6,2	47
66	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	540	6,2	60
67	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	509	7,8	56
68	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,1	70
69	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,2	63
70	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596	6,0	51
71	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	542	6,0	74
72	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,3	38
73	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	6,0	32
74	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,3	87
75	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	6,5	36

#### EJEMPLOS 76-105

Estos compuestos se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 3 siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando el reaccionante correspondiente. Los datos de ESI/MS, los tiempos de retención de la HPLC y los rendimientos se recogen en la Tabla 6.

TABLA 6

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
76	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	8,4	60
77	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	568	8,7	74
78	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	496	7,8	52
79	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	586	9,7	58
80	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	586	9,9	57
81	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	585	10,2	39
82	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	629	10,1	58
83	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	629	10,8	64

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
65	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	510	6,2	47
66	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	540	6,2	60
67	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	509	7,8	56
68	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,1	70
69	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,2	63
70	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596	6,0	51
71	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	542	6,0	74
72	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,3	38
73	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	6,0	32
74	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,3	87
75	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	6,5	36

#### EJEMPLOS 76-105

- Estos compuestos se sintetizaron a partir del compuesto de la Preparación 3 siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando el reaccionante correspondiente. Los datos de ESI/MS, los tiempos de retención de la HPLC y los rendimientos se recogen en la Tabla 6.

TABLA 6

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
76	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	8,4	60
77	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	568	8,7	74
78	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	496	7,8	52
79	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	586	9,7	58
80	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	586	9,9	57
81	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	585	10,2	39
82	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	629	10,1	58
83	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	629	10,8	64

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
84	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	618	10,5	68
85	C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	606	10,1	75
86	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	580	7,7	49
87	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	580	8,4	31
88	C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	594	7,9	54
89	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	575	9,4	52
90	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	556	9,0	61
91	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	592	10,6	25
92	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	551	7,9	74
93	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	564	8,2	52
94	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	582	7,4	70
95	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	564	7,8	69
96	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	537	9,0	33
97	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	564	6,9	30
98	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	582	6,9	55
99	C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	624	6,8	80
100	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	570	6,7	77
101	C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	578	7,1	29
102	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,8	38
103	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	498	9,2	49
104	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	496	7,8	54
105	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	8,1	66

#### EJEMPLOS 106-132

- Estos compuestos se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 4, siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando el reaccionante correspondiente.
- 5 Los datos de ESI/MS, los tiempos de retención de la HPLC y los rendimientos se recogen en la Tabla 7.

TABLA 7

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
106	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	7,2	70
107	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	7,6	66
108	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	8,2	29
109	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	558	8,5	27
110	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	557	8,6	35
111	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	556	9,2	57
112	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	8,9	84
113	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	9,9	48
114	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	590	9,6	41
115	C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	578	8,9	32
116	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	6,7	58
117	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	7,3	51
118	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	566	6,9	55
119	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	547	8,3	64
120	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	512	6,3	35
121	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	528	7,7	48
122	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	563	9,8	54
123	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	523	6,7	59
124	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,6	65
125	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	510	6,3	80
126	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	509	7,8	47
127	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,1	81
128	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,3	56
129	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596	6,1	63
130	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	542	6,1	65
131	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,4	68
132	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	6,6	64



TABLA 7

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
106	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	7,2	70
107	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	7,6	66
108	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	8,2	29
109	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	558	8,5	27
110	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	557	8,6	35
111	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	556	9,2	57
112	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	8,9	84
113	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	9,9	48
114	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	590	9,6	41
115	C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	578	8,9	32
116	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	6,7	58
117	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	7,3	51
118	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	566	6,9	55
119	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	547	8,3	64
120	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	512	6,3	35
121	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	528	7,7	48
122	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	563	9,8	54
123	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	523	6,7	59
124	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,6	65
125	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	510	6,3	80
126	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	509	7,8	47
127	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,1	81
128	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,3	56
129	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596	6,1	63
130	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	542	6,1	65
131	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,4	68
132	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	6,6	64

EJEMPLOS 133-162

Estos compuestos se sintetizaron a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando el reaccionante correspondiente.

- 5 Los datos de ESI/MS, los tiempos de retención de la HPLC y los rendimientos se recogen en la Tabla 8.

TABLA 8

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
133	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	522	7,3	45
134	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	7,5	49
135	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	540	8,5	58
136	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	556	8,8	84
137	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	556	9,3	29
138	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	9,0	28
139	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Br N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601	10,0	56
140	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	590	9,7	45
141	C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	578	9,1	54
142	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	6,8	48
143	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	552	7,4	50
144	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	566	7,1	72
145	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	547	8,4	77
146	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	528	7,8	66
147	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	562	9,8	36
148	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	523	6,8	39
149	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	7,1	47
150	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,5	78
151	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,7	59
152	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,9	66
153	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	534	6,3	60
154	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	510	6,3	69

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
155	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	540	6,3	49
156	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	509	7,8	75
157	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,2	38
158	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,2	24
159	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596	6,0	62
160	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	542	6,0	50
161	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,4	47
162	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	6,6	58

#### EJEMPLO 163

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 6 y de 1-bencilpiperazina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 529 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S)

Tiempo de retención (min): 7,4.

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y los procedimientos para su preparación.

#### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

- 15 Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada una 100 mg de 3-metil-6-[5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-2-propoxifenil]-1-propil-1,5-dihidropirrol[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (principio activo) de acuerdo con la siguiente formulación:

Principio activo	5 Kg
Lactosa monohidrato	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

- 20 Procedimiento

Ejemplo	Fórmula molecular	ESI/MS m/e [M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min.)	Rendi- miento, %
155	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	540	6,3	49
156	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	509	7,8	75
157	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	536	6,2	38
158	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554	6,2	24
159	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	596	6,0	62
160	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	542	6,0	50
161	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	550	6,4	47
162	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	468	6,6	58

#### EJEMPLO 163

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir del compuesto del epígrafe de la preparación 6 y de 1-bencilpiperazina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 529 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S)

Tiempo de retención (min): 7,4.

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y los procedimientos para su preparación.

#### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

- 15 Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada una 100 mg de 3-metil-6-[5-(4-metilpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxifenil]-1-propil-1,5-dihidropirrol[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (principio activo) de acuerdo con la siguiente formulación:

Principio activo	5 Kg
Lactosa monohidrato	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

- 20 Procedimiento

Los ingredientes anteriores se tamizaron a través de un tamiz de 60 mallas y se cargaron en un mezclador apropiado y se llenó con ellos 50.000 cápsulas de gelatina.

#### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

5

Se prepararon 50.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de 6-[5-(4-etilpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxifenil]-3-metil-1-propil-1,5-dihidropirrol[3,2- $\alpha$ ]pirimidín-2,4-diona (principio activo) a partir de la siguiente formulación:

Principio activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

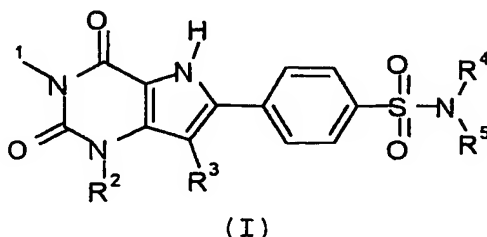
#### 10 Procedimiento

15

Todos los polvos se pasaron a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, a continuación se mezclaron en un mezclador apropiado durante 20 minutos y se comprimieron en 50.000 comprimidos de 500 mg utilizando un disco de 9 mm y matrices biseladas planas. El tiempo de desintegración de los comprimidos fue aproximadamente 3 minutos.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



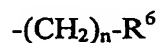
en la que

$R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente:

un átomo de hidrógeno;

una cadena hidrocarbonada seleccionada de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, oxo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforilo o dialcoxifosforilo;

o un grupo de fórmula

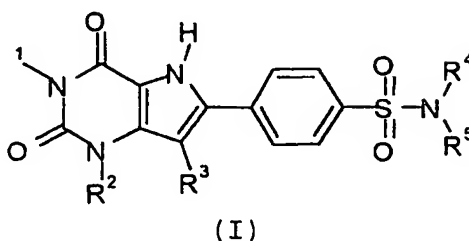


en la que  $n$  es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente con un puente y/o condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

estando los grupos cíclicos en el resto  $R^6$  opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^7$  seleccionados de los grupos halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alquilendioxo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforilo y dialcoxifosforilo;

# REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



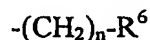
en la que

$R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente:

un átomo de hidrógeno;

una cadena hidrocarbonada seleccionada de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alcoxifosforilo o dialcoxifosforilo;

o un grupo de fórmula



en la que  $n$  es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente con un puente y/o condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

estando los grupos cíclicos en el resto  $R^6$  opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^7$  seleccionados de los grupos halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alquileno-dioxi, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforilo y dialcoxifosforilo;

estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de estos sustituyentes  $R^7$  opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^8$  seleccionados de los grupos halógeno, hidroxí, oxo, ciano, alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilenodioxí, alquiltio, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dihidroxifosforiloxi, dialcoxi-  
5 fosforiloxi, hidroxialcoxi, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxicarbonilo;

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo nitro, alcóxicarbonilo o alquilo; estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  
10 seleccionados de hidroxí, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, acilamino, carbamoilo o alquilcarbamoilo;

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes, representando cada uno independientemente:

15 hidrógeno;

un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en la que  $n$  es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$ , en los que  $R^7$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más  
20 sustituyentes  $R^8$ , en los que  $R^8$  es como se ha definido antes;

o una cadena hidrocarbonada seleccionada de alquilo, alquenoilo o alquínilo, que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-O-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-S-(CH_2)_n-R^6$ ,  $-NH-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxí, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo en los sustituyentes  
25 alcoxi, alquiltio, monoalquilamino y dialquilamino opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxí, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; y en el que cada  $n$  es independientemente un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$ , en los que  $R^7$  es como se ha definido antes y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^8$ , en los que  $R^8$  es como se ha definido antes;

o, alternativamente,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente con un puente y/o condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene  
35



de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; estando los grupos cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $R^7$ ; estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de los sustituyentes  $R^7$  opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $R^8$ ; y estando las cadenas alquílicas de los sustituyentes  $R^8$  opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxí, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los sustituyentes  $R^6$  está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyentes  $R^7$  está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^8$ ; y en donde cada  $n$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es como se ha definido antes;

o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  representa independientemente:

un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxí, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxicarbonilo y alcóxicarbonilo;

o un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en la que  $n$  es un número entero de 0 a 2 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos grupos alquilo de  $C_1-C_6$  no sustituidos.

4.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno.

5.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^4$  es como se ha definido en la reivindicación 1 y  $R^5$  es hidrógeno, un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o una cadena hidrocarbonada seleccionada de alquilo, alquénilo y alquínilo, que está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $-(CH_2)_n-O-R^6$ ; siendo cada  $R^6$  un grupo fenilo o piridilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, hidroxí, alquilo, alcoxi y alquiltio.

de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; estando los grupos cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $R^7$ ; estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de los sustituyentes  $R^7$  opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $R^8$ ; y estando las cadenas alquílicas de los sustituyentes  $R^8$  opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$ , hidroxí, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los sustituyentes  $R^6$  está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyentes  $R^7$  está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^8$ ; y en donde cada  $n$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es como se ha definido antes;

o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  representa independientemente:

un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxí, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxicarbonilo y alcóxicarbonilo;

o un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en la que  $n$  es un número entero de 1 a 2 y  $R^6$  representa un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos grupos alquilo de  $C_1-C_6$  no sustituidos.

4.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno.

5.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^4$  es como se ha definido en la reivindicación 1 y  $R^5$  es hidrógeno, un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o una cadena hidrocarbonada seleccionada de alquilo, alquenilo y alquinilo, que está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados de  $-(CH_2)_n-R^6$  y  $-(CH_2)_n-O-R^6$ ; siendo cada  $R^6$  un grupo fenilo o piridilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, hidroxí, alquilo, alcoxi y alquiltio.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que  $R^5$  es hidrógeno o un grupo alquilo.

5 7.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que  $R^4$  es:

- hidrógeno;

10 - un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  donde n es 0, 1 o 2 y  $R^6$  es un grupo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido por un sustituyente  $R^7$  seleccionado de alquilo, alcoxi, arilalquilo o heteroarilalquilo, estando los restos arilo y heteroarilo de estos sustituyentes  $R^7$  arilalquilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes  $R^8$  seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, trifluorometilio, alcoxi y alquilenodioxo.;

15 - o un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de amino, monoalquilamino, dialquilamino  $-OR^6$  y  $-SR^6$  donde  $R^6$  es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$ , seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxo y alquiltio y donde las cadenas alquilo de cada uno de los mencionados sustituyentes monoalquilamino y dialquilamino están opcionalmente sustituidas por 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , donde n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  es un grupo arilo.

20 8.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo cíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros, opcionalmente con un puente, que contiene hasta 2 átomos de nitrógeno, y que está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$  o con un sustituyente  $R^7$  seleccionado de cadenas alquilo, alqueno y alquino; estando las cadenas alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidas con uno o más grupos de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , o sustituyentes  $R^8$  seleccionados de hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo en estos sustituyentes  $R^8$  opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , y/o gru-

pos hidroxí, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los grupo  $R^6$  esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyente  $R^7$  esta opcionalmente sustituido por uno o más-sustituyentes  $R^8$ ; siendo cada  $n$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  como se han definido en la reivindicación 1.

5

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y que opcionalmente tiene un puente alquileo, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en el que  $n$  es 0, 1 ó 2 y  $R^6$  es un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heterátomos seleccionados de N, O y S, o con un sustituyente  $R^7$  seleccionado de grupos alquilo y alqueno; y estando el grupo  $R^6$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquilenodioxo, ciano y halógeno, y estando el mencionado sustituyente  $R^7$  opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos fenilo.

15

10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de

- 20 1. 4-Bencilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrólo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
2. 6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrólo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
3. 6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrólo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
- 25 4. 6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrólo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
5. 1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonil)fenil]-1,5-dihidropirrólo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona
6. 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)bencenosulfonamida
- 30 7. 4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)bencenosulfonamida
8. 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-2-ilbencenosulfonamida
- 35 9. 4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrólo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida
10. 6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidro-

pos hidroxilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; en donde cada uno de los grupo  $R^6$  esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^7$  y cada uno de estos sustituyente  $R^7$  esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes  $R^8$ ; siendo cada  $n$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  como se han definido en la reivindicación 1.

5

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y que opcionalmente tiene un puente alquilenilo, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula  $-(CH_2)_n-R^6$ , en el que  $n$  es 0, 1 ó 2 y  $R^6$  es un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 heterátomos seleccionados de N, O y S, o con un sustituyente  $R^7$  seleccionado de grupos alquilo y alquilenilo; y estando el grupo  $R^6$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquilenodioxo, ciano y halógeno, y estando el mencionado sustituyente  $R^7$  opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos fenilo.

15

10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de

20

6-[4-(4-Bencilpiperazin-1-sulfonyl)fenil]-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

6-{4-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonyl]fenil}-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

6-[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-sulfonyl)fenil]-1-metil-3-propil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

25

6-{4-[4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-sulfonyl]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

1-Metil-3-propil-6-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-sulfonyl)fenil]-1,5-dihidropirrol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

30

4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)bencenosulfonamida

4-(1-Metil-2,4-dioxo-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(2-piridin-2-iletil)bencenosulfonamida

4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-piridin-2-ilbencenosulfonamida

35

4-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonyl]fenil}-1,3-dimetil-1,5-dihidro-

pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

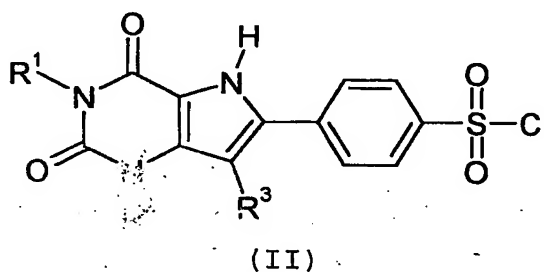
6-{4-[4-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonil]fenil}-1,3-dietil-1,5-dihidro-  
pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diona

*N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-(2,4-dioxo-1,3-dipropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]  
5 *d*] pirimidin-6-il)bencenosulfonamida, y  
4-(1,3-Dietil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-il)-*N*-[1-(4-  
fluorobencil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida

o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

11.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I como se ha  
definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccio-  
nar un cloruro de sulfonilo de fórmula II

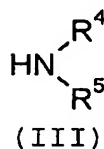


15

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicacio-  
nes 1 a 4 o 10,

20

con la amina correspondiente (III):

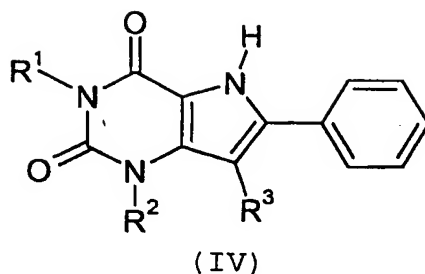


25

en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1  
ó 5 a 10.

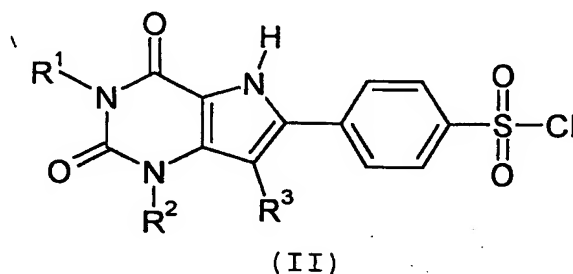
30

12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el clo-  
ruro de sulfonilo de fórmula II se obtiene a partir del correspondiente compuesto de  
fórmula IV:



5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10, por reacción con un exceso de ácido clorosulfónico.

13.- Un compuesto de fórmula II



10

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10.

15

14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para utilizar en el tratamiento de un estado o enfermedad patológicos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina.

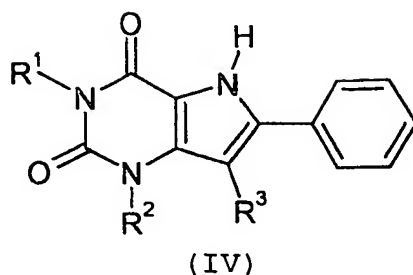
20

15.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

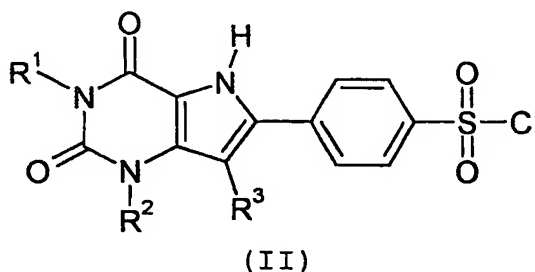
16.- El uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados o enfermedades patológicos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina.

17.- El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el estado patológico o enfermedad es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Hun-



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10, por reacción con un exceso de ácido clorosulfónico.

13.- Un compuesto de fórmula II



10

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 10.

15 14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para utilizar en el tratamiento de un estado o enfermedad patológicos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de la adenosina.

20 15.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 16.- El uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados o enfermedades patológicos susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de la adenosina.

17.- El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el estado patológico o enfermedad es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Hun-



tington, enfermedad de Wilson, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesiones por reperfusión, isquemia miocárdica, retinopatía, inflamación, alteraciones del tracto gastrointestinal, enfermedades de proliferación celular, diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes.

5

18.- Un método para tratar un sujeto afectado de estado o enfermedad patológico susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto definido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10.

10

19.- Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el estado patológico o enfermedad es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesiones por reperfusión, isquemia miocárdica, retinopatía, inflamación, alteraciones del tracto gastrointestinal, enfermedades de proliferación celular, diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes.

15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**